

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055066 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/194,
31/225, A61P 1/04, 1/16, 9/00, 11/00, 13/12, 17/00, 19/02,
19/06, 31/00, 35/00

(74) Anwälte: SCHWABE, Hans-Georg usw.; Stuntzstrasse
16, 81677 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/04454

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. April 2001 (19.04.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 01 307.8 12. Januar 2001 (12.01.2001) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US*): FUMAPHARM AG [CH/CH]; Seetalstrasse 5,
CH-5630 Muri (CH).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

Veröffentlicht:

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): JOSHI, Rajendra,
Kumar [CH/CH]; Altstetterstrasse 224, CH-8048 Zürich
(CH). STREBEL, Hans-Peter [CH/CH]; Mattenweg 7,
CH-5630 Muri (CH). PETZELBAUER, Peter [AT/AT];
Breitenfurterstrasse 282-12, A-1235 Wien (AT).

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: FUMARIC ACID DERIVATIVES AS NF-KAPPA-B INHIBITORS

(54) Bezeichnung: FUMARSÄUREDERIVATE ALS NF-KAPPAB-INHIBITOR

(57) Abstract: The invention relates to the use of one or several fumaric acid derivatives as NF-kappa-B inhibitors. The invention further relates to the use of said fumaric acid derivatives for the production of a pharmaceutical preparation for the treatment of NF-kappa-B mediated diseases, selected from the group comprising: progressive systemic scleroderma, syphilitic osteochondritis (Wegener's disease), erythrocytosis (Livedo Reticularis), Behcet's disease, panarteritis, ulcerative colitis, vasculitis, osteoarthritis, gout, arteriosclerosis, Reiter's syndrome, bronchocentric granulomatosis, types of encephalitis, endotoxic shock (septo-toxic shock), sepsis, acute myeloid leukaemia, pneumonia, encephalomyelitis, anorexia nervosa, hepatitis (a) acute hepatitis, b) chronic hepatitis, c) toxic hepatitis, d) alcoholic hepatitis, e) viral hepatitis, f) jaundice, g) liver insufficiency, h) cytomegaloviral hepatitis, Castleman's tumour, multiple myeloma (plasmocytoma), Renner T lymphomatosis, mesangial nephritis, postangioplastic restenosis, reperfusion syndrome, cytomegaloviral retinopathy, adenoviral diseases (a) adenoviral cold disease, b) adenoviral pharyngoconjunctival fever, c) adenoviral ophtalmia and AIDS.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines oder mehrerer Fumarsäurederivate als NF-kappaB-inhibitor. Gleichzeitig betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der Fumarsäurederivate zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung von NF-kappaB beeinflussbaren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe, die umfasst: die progressive systemische Sklerodermie, die Osteochondritis syphilitica (Wegener's Disease), die Cutis marmorata (Livedo Reticularis), die Behcet-Disease, die Panarteritis, die Colitis ulcerosa, die Vasculitis, die Osteoarthritis, die Gicht, die Arteriosklerosis, die Reiter's Erkrankung, die bronchoyentische Granulomatose, Encephalitis-Typen, der Endotoxin-Schock (septisch-toxischer Schock), die Sepsis, die akute myeloische Leukämie, die Pneumonie, die Encephalomyelitis, die Anorexia nervosa, die Hepatitis (a) die akute Hepatitis, b) die chronische Hepatitis, c) die toxische Hepatitis, d) die Alkoholhepatitis, e) die virale Hepatitis, f) die Gelbsucht, g) die Leberinsuffizienz, h) die cytomegalovirale Hepatitis, den Castleman-Tumor, das multiple Myelom (Plasmozytom), die Rennert T Lymphomatosis, die mesangiale Nephritis, die Postangioplastie-Restenose, das Reperfusionssyndrom, die cytomegalovirale Retinopathie, Adenovirale Erkrankungen (a) adenovirale Erkältungskrankungen, b) adenovirales Pharyngoconjunctiv-valfieber, c) adenovirale Ophthalmie, und AIDS.

WO 02/055066 A1

Fumarsäurederivate als NF-kappaB-Inhibitor

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines oder mehrerer Fumarsäurederivate als NF-kappaB-Inhibitor. Gleichzeitig betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der Fumarsäurederivate zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung von NF-kappaB beeinflussbaren Erkrankungen.

Bekannt ist, dass pharmazeutische Zubereitungen, die nach Verabreichung bei ihrem biologischen Abbau in den Zitronensäurezyklus einmünden oder diesem angehören, wie die Fumarsäure, zumeist in hoher Dosierung immer mehr an therapeutischem Wert gewinnen, da man mit ihrer Hilfe kryptogenetisch bedingte Krankheiten zu lindern oder zu heilen vermag. Weiterhin hemmt Fumarsäure das Wachstum des Ehrlich-Ascites-Tumors bei Mäusen, vermindert die toxischen Effekte von Mitomycin C und Aflatoxin und besitzt eine antipsoriatische sowie antimikrobielle Wirkung.

Wichtigste praktische Anwendung ist die Behandlung von Psoriasis mit verschiedenen Fumarsäurederivaten. Diese ist bereits in einer Anzahl von Patenten beschrieben worden, siehe z. B. EP 188 749, DE 25 30 372, DE 26 21 214 oder EP 312 697.

Eine weitere Verwendung bestimmter Fumarsäurederivate, nämlich der Alkylhydrogenfumarate, offenbaren die DE 197 21 099.6 sowie die DE 198 53 487.6, gemäß denen diese bestimmten Fumarsäurederivate zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie insbesondere der Polyarthrit, der Multiplen Sklerose und von Graft-versus-Host-Reaktionen beschrieben werden. Weiterhin lehren die DE 198 53 487.6 sowie die DE 198 39 566.3 die Verwendung von Alkylhydrogenfumaraten und Dialkylfumaraten in der Transplantations-

medizin. Obwohl einzelne Untersuchungen zum Wirkmechanismus der Fumarsäurederivate in der in der Psoriasisbehandlung vorliegen, ist genaueres hierzu bisher nicht bekannt.

Der NF-kappaB (nukleärer Faktor kappaB) ist ein Transkriptionsfaktor eukaryontischer Zellen. NF-kappaB gehört zur Familie der Rel-Proteine, einer Klasse von Transkriptionsfaktoren, die durch eine sog. Rel-Domäne gekennzeichnet sind. Die Rel-Domäne ist nach dem ersten Mitglied benannt, das als ein Onkogen in einem Vogelvirus gefunden wurde. Spezifische Sites in dieser homologen Rel-Domäne (Rel-homology domain = RHD), die aus 300 Aminosäuren besteht, sind für die DNA-Bindung an die kappaB-Sites, die Dimerisierung mit anderen Proteinen der Rel-Familie und die Wechselwirkung mit I-kappaB verantwortlich.

Bislang sind bei Säugern fünf Mitglieder der Rel-Familie bekannt. Diese sind c-Rel, NF-kappa-B1 (p105/p50), NF-kappaB2 (p100/p52), RelA (p65) und RelB. Theoretisch können diese fünf Mitglieder der Rel-Proteinfamilie in jeder Form zu Homo- und Heterodimere kombinieren, obwohl nur einige bestimmte Kombinationen *in vivo* beobachtet worden sind. Bei dem klassischen und am besten charakterisierten NF-kappaB Molekül handelt es sich um ein Heterodimer der p50/p65 Untereinheiten NF-kappaB1/RelA. Dieses Heterodimer stellt den häufigsten Komplex dar und findet sich in praktisch allen Zelltypen.

Nach der zellulären Aktivierung und der Dissoziation von I-kappaB wandert das NF-kappaB Heterodimer p50/p65 in den Zellkern und bindet dort an die Konsensussequenz 5'-GGGRNNYYCC-3'. Dabei dient die p50 Untereinheit vorwiegend als DNA-bindende Untereinheit, während die p65 Untereinheit die Transaktivierungsfunktion liefert.

Jedes der Heterodimere zeigt durch die unterschiedlichen Kombinationen einzigartige Eigenschaften, was die Zelltyp-Spezifität, Präferenzen bezüglich der DNA-Bindung stellen, differentielle Wechselwirkungen mit I-kappaB-Isoformen, differentielle Aktivierungserfordernisse und die Kinetik der Aktivierung angeht.

Die schnelle Induzierbarkeit von NF-kappaB wird der Tatsache zugeschrieben, dass der Faktor im Zytoplasma der Zelle in einer inaktiven Form vorliegt, und zwar im Komplex an den NF-kappaB-Inhibitor I-kappaB gebunden. Für die Aktivierung ist daher keine neue Proteinsynthese erforderlich, sondern lediglich die Lösung des Komplexes mit I-kappaB bzw. der Abbau dieses Inhibitors und die anschließende Translokation des dann aktiven NF-kappaB-Dimeren in den Kern.

NF-kappaB kann durch eine breite Vielzahl von physiologischen und nichtphysiologischen Stimuli aktiviert werden. Diese schließen Zytokine, Mitogene, Viren, virale Produkte, die Quervernetzung von Antigenrezeptoren auf T- und B-Lymphozyten, Kalzium-ionophoren, Phorbolster, UV-Strahlen, Oxidationsstress, Phosphatasehemmer und anderes ein. Gleichmaßen breit ist die Vielzahl der von NF-kappaB regulierten bzw. aktivierten Gene, deren Transkription durch Bindung des Heterodimere an die Konsensussequenz wie oben beschreiben aktiviert, induziert oder verstärkt wird. Als wichtige Stimulantien sind insbesondere TNF-Alpha, IL-1, IL-2, und Lipopolysacharide zu nennen.

Die regulierten Gene umfassen allgemein Gene, die an der Immunfunktion, an der Entzündungsrespons, an der Zelladhäsion, dem Zellwachstum aber auch dem Zelltod beteiligt sind. Insbesondere sind hier zu nennen Gene von Zell-Adhäsionsmolekülen, Zytokinen, Zytokin-Rezeptoren, Akutphasenproteinen, Wachstumsfaktoren und auch virale Gene. Zu den Genen, die durch NF-kappaB induziert werden, gehören insbesondere die Gene für Interferon-Beta, für die leichte Kette des Immunglobulins, für den T-Zellrezeptor, für TNF-alpha und TNF-beta sowie für den Gewebsfaktor (CD142), früher als Gewebstromboplastin oder Faktor III bezeichnet.

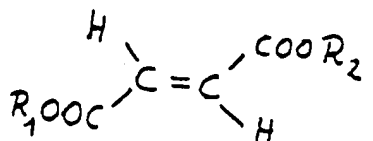
Aufgrund seiner aus dem obigen ersichtlichen zentralen Stellung in der Regulation von Immunreaktionen und Entzündungsantworten sowie aufgrund der Beteiligung an der Regulation von Gewebsfaktoren, Zytokinen usw. ist vermutet worden, dass die Entwicklung von selektiven Inhibitoren für den Transkriptionsfaktor NF-kappaB ähnliche Vorteile erwarten

lässt, wie sie bereits von entzündungshemmenden Wirkstoffen bekannt sind. Zu nennen sind hier bspw. die steroidal Entzündungshemmer, Interferone, oder das Cyclosporin.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass einzelne Fumarsäurederivate oder deren Mischungen NF-kappaB inhibierende Wirkung haben. Diese Wirkung lässt sich bevorzugt für die Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, welche diese Fumarsäurederivate einzeln oder im Gemisch enthält, zur Therapie NF-kappaB vermittelter bzw. beeinflussbarer Erkrankungen nutzen. Insbesondere handelt es sich bei den NF-kappaB beeinflussbaren Erkrankungen um die progressive systemische Sklerodermie, die Osteochondritis syphilitica (Wegener's Disease), die Cutis marmorata, (Livedo Reticularis), die Behcet-Disease, die Panarteritis, die Colitis ulcerosa, die Vasculitis, die Osteoarthritis, die Gicht, die Atherosklerosis, die Reiter's Erkrankung, die bronchozentische Granulomatose, Encephalitis-Typen, der Endotoxin-Schock (septisch-toxischer Schock), die Sepsis, die akute myeloische Leukämie, die Pneumonie, die Encephalomyelitis, die Anorexia nervosa, die Hepatitis (a) die akute Hepatitis, b) die chronische Hepatitis, c) die toxische Hepatitis, d) die Alkoholhepatitis, e) die virale Hepatitis, f) die Gelbsucht, g) die Leberinsuffizienz, h) die cytomegalovirale Hepatitis), den Castleman-Tumor, das multiple Myelom (Plasmozytom), die Rennert T Lymphomatosis, die mesangiale Nephritis, die Postangioplastie-Restenose, das Reperfusionssyndrom, die cytomegalovirale Retinopathie, Adenovirale Erkrankungen (a) adenovirale Erkältungserkrankungen, b) adenovirales Pharyngoconjunctivalfieber, c) adenovirale Ophthalmie), und AIDS.

Vorzugsweise verwendet man erfindungsgemäß zur NF-kappaB-Inhibition sowie zur Herstellung der pharmazeutischen Zubereitung ein oder mehrere Fumarsäurederivate, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fumarsäuredialkylestern und Fumarsäuremonoalkylestern in Form der freien Säure oder in Salzform und Mischungen derselben.

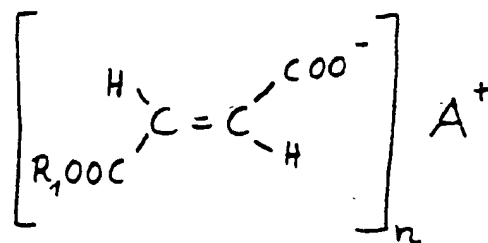
Die Fumarsäuredialkylester entsprechen vorzugsweise der Formel



in der R₁ und R₂, die jeweils gleich oder verschieden sein können, unabhängig voneinander einen linearen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C₁₋₂₄-Alkylrest oder einen C₅₋₅₀-Arylrest bedeuten und diese Reste gegebenenfalls mit Halogen (F, Cl, Br, I), Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy, Nitro oder Cyano substituiert sind.

Bevorzugt handelt es sich bei den Resten R₁ und R₂ um Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, 2-Ethylhexyl, Hexyl, Cyclohexyl, Heptyl, Cycloheptyl, Octyl, Vinyl, Allyl, 2-Hydroxyethyl, 2- und/oder 3-Hydroxypropyl, Methoxymethyl, 2-Methoxyethyl oder 2- oder 3-Methoxypropyl.

Die Fumarsäuremonoalkylester entsprechen bevorzugt der Formel



in der R₁ einen wie oben definierten Rest bedeutet; A Wasserstoff, ein Alkali- oder Erdalkalimetallkation oder ein physiologisch verträgliches Übergangsmetallkation, vorzugsweise ausgewählt unter Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Zn²⁺, Fe²⁺ und Mn²⁺, ist und n gleich 1 oder 2 ist und der Valenz von A entspricht.

Bevorzugt verwendet werden gemäß der Erfindung ein oder mehrere Fumarsäurederivat(e), die aus der Gruppe, umfassend Fumarsäuredimethylester, Fumarsäurediethylester, Fumarsäuremethylethylester, Methylhydrogenfumarat, Ethylhydrogenfumarat, Magnesiummethyl-

fumarat, Magnesiummethyلفumarat, Zinkmethyلفumarat, Zinkethyلفumarat, Eisenmethyلفumarat, Eisenethyلفumarat, Calciummethyلفumarat und/oder Calciumethyلفumarat ausgewählt sind.

Bevorzugt werden die Fumarsäurederivate zur Herstellung der pharmazeutischen Zubereitung gemäß der Erfindung in einer solchen Menge eingesetzt, dass diese pharmazeutische Zubereitung pro Doseinheit eine Menge von einem oder mehreren Fumarsäurederivat(en) enthält, die einer Menge von 1-500 mg, vorzugsweise 10-300 mg und am meisten bevorzugt 10-200 mg Fumarsäure entspricht bzw. äquivalent ist.

Bevorzugt sind Anwendungen, bei denen die pharmazeutische Zubereitung oral, parenteral, rektal, transdermal, dermal, nasal, pulmonal (Inhalation) oder ophthal (in Form von Augentropfen) verabreicht wird, wobei die orale Verabreichung bevorzugt ist. Die Zubereitung liegt dann in für die jeweilige Verabreichung geeigneter Form vor.

Erfolgt eine orale Verabreichung, so liegt eine pharmazeutische Zubereitung gemäß der Erfindung bevorzugt in Form von Single-Unit-Dose-Tabletten, Mikrotabletten (Multiple-Unit-Dose-Tabletten) oder Minitabletten, Mikropellets bzw. Granulat, wobei die Mikrotabletten, Pellets oder das Granulat gegebenenfalls verkapselt oder in Sackets abgefüllt sind, Kapseln oder Trinklösungen vor. Wenn es sich um feste Dosisformen bzw. Verabreichungsformen handelt, werden diese in einer bevorzugten Ausführungsform mit einem magensaftresistenten Überzug versehen. Der Überzug kann auch auf den verkapselten bzw. abgefüllten Dosisformen vorgesehen sein.

Bei parenteraler Verabreichung über Injektion (i.v., i.m. s.c., i.p.) liegt die Zubereitung in hierfür geeigneter Form vor. Es können alle üblichen flüssigen, für die Injektion geeigneten Träger verwendet werden.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung kann bevorzugt einzeln oder im Gemisch enthalten 10-500 mg Dialkylfumarat, insbesondere Dimethyلفumarat und/oder

Diethylfumarat, 10-500 mg Calciumalkylfumarat, insbesondere Calciummethylfumarat und/oder Calciummethylfumarat, 0-250 mg Zinkalkylfumarat, insbesondere Zinkmethylfumarat und/oder Zinkethylfumarat, 0-250 mg Alkylhydrogenfumarat, insbesondere Methylhydrogenfumarat und/oder Ethylhydrogenfumarat und 0-250 mg Magnesiumalkylfumarat, insbesondere Magnesiummethylfumarat und/oder Magnesiummethylfumarat, wobei die Summe der genannten Mengen einem Äquivalent von 10 bis 500 mg, vorzugsweise 10 bis 300 mg und am meisten bevorzugt 100 mg Fumarsäure entspricht.

Bevorzugte Zubereitungen gemäß der Erfindung enthalten ausschließlich Dimethylfumarat in einer Menge von 10 bis 300 mg.

Nach einer besonders bevorzugten Ausführungsform liegt die pharmazeutische Zubereitung in Form von Mikrotabletten oder Mikropellets vor. Diese weisen vorzugsweise eine Größe bzw. einen mittleren Durchmesser von ≤ 5000 Mikrometer, bevorzugt 300 bis 2500 Mikrometer, insbesondere 300 bis 1000 Mikrometer für Pellets und 1000 bis 2500 Mikrometer für Mikrotabletten auf. Durch Verabreichung der Fumarsäurederivate in Form von Mikrotabletten, die erfindungsgemäß bevorzugt ist, lassen sich die bei der Verabreichung von herkömmlichen Single-Unit-Dose-Tabletten nicht auszuschliessenden gastrointestinalen Reizungen bzw. Nebenwirkungen weiter verringern. Dies beruht vermutlich darauf, dass sich die Mikrotabletten, vorzugsweise magensaftresistente Mikrotabletten, im Magen bereits verteilen und somit portionsweise in den Darm gelangen, wo die Wirkstoffe bei insgesamt gleicher Dosierung in lokal kleineren Dosen freigesetzt werden. Dadurch lässt sich wiederum die lokale Reizung der Darmepitelzellen vermeiden, woraus die bessere Magen-Darmverträglichkeit der Mikrotabletten gegenüber herkömmlichen Tabletten resultiert.

Die in den erfindungsgemäßen Zubereitungen enthaltenen Fumarsäurederivate werden beispielsweise gemäß dem in der EP 0 312 679 beschriebenen Verfahren hergestellt.

Herstellungsbeispiele

Grundsätzlich können die erfindungsgemäßen oralen Zubereitungen in Form von Tabletten oder Mikrotabletten nach klassischen Tablettierverfahren hergestellt werden. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethoden können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten angewandt werden, wie die Direkttablettierung, sowie Verfahren zur Herstellung fester Dispersionen nach der Schmelzmethode und der Sprühtrocknungsmethode.

Die Tabletten können mit magensaftresistenten Überzügen versehen sein. Der magensaftresistente Überzug kann in einem klassischen Dragierkessel aufgelegt oder aufgesprüht werden. Die Beschichtung kann aber auch in einer Bögelschichtapparatur erfolgen. Weiterhin kann die Tablette mit einem Filmcoat versehen werden.

Im Folgenden werden zur Erläuterung der erfindungsgemäßen Verwendung verschiedene Beispiele für die Herstellung bevorzugter Arzneimittel gegeben. Die Beispiele sollen die vorliegende Erfindung lediglich veranschaulichen, diese jedoch nicht einschränken.

Beispiel 1

Herstellung von Filmtabletten mit magensaftresistentem Überzug enthaltend 100,0 mg Monomethylfumarat-Ca-Salz, entsprechend 78 mg Fumarsäure.

10 kg Monomethylfumarat-Ca-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Anschließend wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 21 kg Stärkederivat (STA-RX 1500®), 2 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101®), 0,6 kg Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon®25), 4 kg Primogel®, 0,3 kg kollodiale Kieselsäure (Aerosil®).

Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt, gemischt, mittels eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2 %-igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (PVP,

Kollidon®25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 2 kg eines sogenannten FST-Komplexes, enthaltend 80 % Talk, 10 % Kieselsäure und 10 % Magnesiumstearat.

Es wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 400 mg Gewicht und 10,0 mm Durchmesser gepreßt. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethoden können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten angewendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und der Sprühtrocknungsmethode.

Magensaftresistenz

Es wird eine Lösung von 2,250 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, Pharmacoat HP®50) in einem Lösungsmittelgemisch von 2,50 l demineralisiertem Wasser, 13 l Aceton Ph.Helv. VII und 13 l Ethanol (94 Gewichtsprozent) gelöst und die Lösung mit 0,240 kg Rizinusöl (Ph.Eur. II) versetzt. Die Lösung wird im Dragierkessel auf traditionelle Weise in Portionen auf die Tablettenkerne aufgelegt oder aufgesprüht bzw. in einem Wirbelschichtapparat entsprechender Konstruktion aufgetragen.

Nach entsprechender Trocknung wird anschließend der Filmüberzug angebracht. Dieser setzt sich zusammen aus einer Lösung von Eudragit E® 12,5 % 4,8 kg, Talcum Ph. Eur. II 0,34 kg, Titan (VI)-oxid Cronus RN 56® 0,52 kg, Farblack ZLT-2 blau (Siegle) 0,21 kg und Polyethylenglycol 6000 Ph.Helv. VII 0,12 kg in einem Lösungsmittelgemisch von 8,2 kg 2-Propanol Ph.Helv. VII, 0,06 kg Glycerintriacetat (Triacetin®) und 0,2 kg Aqua demineralisata. Nach homogener Verteilung im Dragierkessel oder Wirbelschichtbett wird getrocknet und auf übliche Weise poliert.

Beispiel 2

Herstellung von magensaftresistenten Kapseln, enthaltend 86,5 mg Monoethylfumarat-Ca-Salz und 110,0 mg Dimethylfumarat, entsprechend insgesamt 150 mg Fumarsäure.

8,65 kg Monoethylfumarat-Ca-Salz und 11 kg Dimethylfumarat werden mit einem Gemisch bestehend aus 15 kg Stärke, 6 kg Lactose Ph. Helv. VII, 2 kg mikrokristalliner Cellulose (Avicel®), 1 kg Polyvinylpyrrolidon (Kollidon®25) und 4 kg Primogel® intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert.

Das gesamte Pulvergemisch wird mit einer 2 %-igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon®25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in getrocknetem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,35 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil®), 0,5 kg Magnesiumstearat und 1,5 kg Talkum Ph. Helv. VII. Das homogene Gemisch wird anschließend in entsprechende Kapseln in Portionen von 500,0 mg abgefüllt, welche abschließend auf übliche Weise mit einem magensaftresistenten Überzug, bestehend aus Hydroxypropylethylcellulosephthalat und Rizinusöl als Weichmacher, versehen werden. Die Abfüllung kann ebenfalls anstelle von Hartgelatine-kapseln in entsprechende magensaftresistente Kapseln, bestehend aus einem Gemisch von Celluloseacetatphthalat (CAP) und Hydroxypropylethylcellulosephthalat (HPMCP), erfolgen.

Beispiel 3

Herstellung von magensaftresistenten Mikrotabletten in Kapseln, enthaltend 87,0 Monoethylfumarat Ca-Salz, 120 mg Dimethylfumarat, 5,0 mg Monoethylfumarat Mg-Salz und 3,0 mg Monoethylfumarat Zn-Salz, entsprechend insgesamt 164 mg Fumarsäure ("Forte"-Tabletten).

8,7 kg Monoethylfumarat Ca-Salz, 12 kg Dimethylfumarat, 0,5 kg Monoethylfumarat Mg-Salz, 0,3 kg Monoethylfumarat Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und mittels eines Siebes 800 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug, etc.) homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 18 kg Stärkederivat (STA-RX 1500), 0,3 kg Cellulose mikrokristallin (Avicel PH 101), 0,75 kg PVP (Kollidon 120), 4 kg Primogel, 0,25 kg Kieselsäure kolloidal (Aerosil). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoffgemisch versetzt und mittels

eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2%-igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon K25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,5 kg Magnesiumstearat und 1,5 kg Talkum. Das Pulvergemisch wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Mikrotabletten von 10,0 mg Bruttomasse und 2,0 mm Durchmesser gepreßt. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethode können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten verwendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und die Sprühtrocknungsmethode.

Der magensaftresistente Überzug kann in einem klassischen Dragierkessel aufgelegt oder aufgesprüht sowie in einer Wirbelschichtapparatur aufgebracht werden. Zum Erreichen der Magensaftresistenz wird portionsweise eine Lösung von 2,250 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, Pharmacoat HP 50), in einem Gemisch folgender Lösungsmittel aufgelöst: Aceton 13 l, Ethanol 94 Gewichtsprozent denaturiert mit 2 % Keton 13,5 l und Aqua demineralisata 2,5 l. Zu der fertigen Lösung wird als Weichmacher Rizinusöl 0,240 kg zugegeben und auf übliche Weise in Portionen auf die Tablettenkerne aufgetragen.

Filmcoat: Nach beendeter Trocknung wird anschließend in der gleichen Apparatur eine Suspension folgender Zusammensetzung als Filmcoat aufgetragen: Talk 0,340 kg, Titan (VI)-oxid Cronus RN 56 0,4 kg, Farblack L-Rotlack 86837 0,324 kg, Eudragit E 12,5 % 4,8 kg und Polyethylenglycol 6000 pH 11 XI 0,12 kg in einem Lösungsmittelgemisch folgender Zusammensetzung: 2-Propanol 8,17 kg, Aqua demineralisata 0,2 kg und Glycerintracetat (Triacetin) 0,6 kg.

Die magensaftresistenten Mikrotabletten werden anschließend in Hartgelantine-Steckkapseln zu 500,0 mg netto Gewicht eingefüllt und verschlossen.

Beispiel 4

Herstellung von magensaftresistenten Mikrotabletten in Kapseln, enthaltend 120,0 mg Dimethylfumarat, entsprechend 96 mg Fumarsäure 12 kg

Dimethylfumarat werden zerkleinert, und mittels eines Siebes 800 unter entsprechenden Vorichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 17,5 kg Stärkederivat (STA-RX® 1500), 0,30 kg Cellulose mikrokristallin (Avicel® PH 101), 0,75 kg PVP (Kollidon® 120), 4 kg Primogel®, 0,25 kg Kieselsäure kolloidal (Aerosil®). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt, gemischt, mittels eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2 %-igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® K25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,5 kg Mg-Stearat und 1,5 kg Talkum.

Das Pulvergemisch wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 10,0 mg Bruttomasse und 2,0 mm Durchmesser gepresst.

Zum Erreichen der Magensaftresistenz wird hier bspw. portionenweise eine Lösung von 2,25 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, Pharmacoat® HP 50) in einem Gemisch folgender Lösungsmittel aufgelöst: Aceton 13 l, Ethanol (94 Gew.-% denaturiert mit 2 % Keton) 13,5 l und Aqua demineralisata 1,5 l. Zu der fertigen Lösung wird als Weichmacher Rizinusöl (0,24 kg) zugegeben und auf übliche Weise in Portionen auf die Tablettenkerne aufgetragen.

Nach beendeter Trocknung wird anschließend in der gleichen Apparatur eine Suspension folgender Zusammensetzung als Filmcoat aufgetragen: Talk 0,34 kg, Titan-(VI)-oxid Cronus RN 56 0,4 kg, Farblack L-Rotlack 86837 0,324 kg, Eudragit E 12,5 % 4,8 kg und Polyethylenglycol 6000 pH 11 XI 0,12 kg in einem Lösungsmittelgemisch folgender Zusammensetzung: 2-Propanol 8,17 kg, Aqua demineralisata 0,2 kg und Glycerintriacetat (Triacetin) 0,6 kg.

Die magensaftresistenten Mikrotabletten werden anschließend in Hartgelatine-Steckkapseln zu 400 mg Nettogewicht eingefüllt und verschlossen.

Beispiel 5

Herstellung von magensaftresistenten Mikrotabletten in Kapseln, enthaltend 120,0 mg Dimethylfumarat, entsprechend 96 mg Fumarsäure

12 kg Dimethylfumarat werden zerkleinert und wie oben homogenisiert. Es wird ein Hilfstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 23,2 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel® PH 200), 3 kg Croscarmellose Natrium (AC-Di-SOL-SD-711), 2,5 kg Talkum, 0,1 kg Siliciumdioxid wasserfrei (Aerosil® 200) und 1 kg Mg-Stearat. Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt und homogen gemischt. Das Pulvergemisch wird anschließend mittels Direkttablettierung zu gewölbten Tabletten von 10,0 mg Bruttomasse und 2,0 mm Durchmesser gepreßt.

Anschließend wird eine Lösung von 0,94 Eudragit® L in Isopropanol hergestellt, die zusätzlich 0,07 kg Dibutylphthalat enthält. Diese Lösung wird auf die Tablettenkerne aufgesprüht. Danach wird eine Dispersion von 17,32 kg Eudragit® L D-55 und einer Mischung aus 2,8 kg Mikrotalkum, 2 kg Macrogol 6000 und 0,07 kg Dimeticon in Wasser hergestellt und auf die Kerne aufgesprüht.

Die magensaftresistenten Mikrotabletten werden anschließend in Hartgelatine-Steckkapseln zu 650 mg Nettogewicht eingefüllt und verschlossen.

Beispiel 6

NF-kappaB Translokation in den Zellkern

NF-kappa-B (p65) wurde in den Vektor pEGFP-C1 eingefügt, der EGFP (green fluorescent Protein), verknüpft mit einem Zytomegalovirus-Promoter (Clontech) enthält. Dies führt zur Expression eines fluoreszierenden NF-kappaB. HUVEC-Zellen wurden zwischen der dritten und fünften Passage in mit Gelatine beschichteten Kulturplatten mit zwölf Vertiefungen (Costar) ausgesät und auf 80 bzw. 90 % Konfluenz wachsen gelassen. Die Zellen wurden anschließend unter Anwendung des Kalziumphosphat-Präzipitationsverfahrens transfiziert. Genaue wurden die Zellen hierzu mit Dulbecco's modified Eagles medium (DMEM) konditio-

niert, das 1 µg DNS pro Vertiefung enthaltende Präzipitat nach 2 Stunden zugesetzt und die Zellen für weitere 4 Stunden inkubiert. Nach dem Waschen mit HBSS (Hanks balanced salt solution) wurde Kulturmedium zugesetzt und die Zellen für weitere 18 Stunden wachsen gelassen, bevor sie stimuliert wurden.

Für die Versuche wurden die Zellen mit 40 µM/l Dimethylfumarat konditioniert, wobei Parallelansätze ohne DNS als Kontrolle dienten. 2 Stunden nach Konditionierungsbeginn wurden die Zellen mit 10 ng/ml TNF-alpha für die in Tabelle 1 angegebenen Zeiten stimuliert.

Die Zellen wurden anschließend lysiert, der Überstand verworfen und die Zellkerne in Dounce-Puffer mit Protease-Inhibitoren gesammelt (10mM Tris-HCl, pH 7,6, 0,5 mM MgCl, 10 µg/ml Leupeptin, 10 µg/ml Aprotinin, 1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid, 1.8 mg/ml Jodacetamid). Nach Zentrifugation für 10 min. bei 1200 g, 4°C, wurden die Zellkerne auf einem FACscanflow Cytometer (Becton Dickinson) analysiert.

Tabelle 1: Anzahl der NF-kappaB(p65) positiven Kerne
(Prozentangaben bezogen auf alle NF-kappaB-transfizierten Zellen)

Stimulationsdauer	Kontrolle	DMF (40 µM/l, n=3)
0 min.	30 +/- 3	29 +/- 5
10 min.	61 +/- 5	20 +/- 4
30 min.	50 +/- 6	25 +/- 6
60 min.	55 +/- 10	24 +/- 9

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass Dimethylfumarat in einer Konzentration von 40 µM/l die TNF-induzierte Translokation von NF-kappaB in den Zellkern inhibierte.

Beispiel 7

Inhibition der NF-kappaB stimulierten Transkription

Ein dreifacher Repeat der AP-1-Konsensus-Site (Bindungsstelle) (48bp, 3 x TGTGATGACTCAGGTT) und ein dreifach Repeat der NF-kappa_B Konsensus-Site (60bp, 3 x AATCGTGGAATTCCTCTGA), flankiert von SpeI-Bindungsstellen (nicht gezeigt), wurden in die SpeI-Stelle des pTK-UBT-luc Vektors (de Martin, Gene 124, 137-38, 1993) inseriert. Ein 1,3 kb Konstrukt des E-Selektin Promotors, der sich von bp - 1285 bis bp +482 erstreckte, wurde in die NdeI-Stelle des pMAM Neo-luc-Vektors (Clontech) inseriert.

HUVEC-Zellen wurden wie in Beispiel 6 beschrieben mit den so erhaltenen Konstrukten transfiziert. Für die Transfektion wurden 2,5 µg des jeweiligen Promoterkonstrukts pro Vertiefung zugesetzt. Um die Transfektionseffizienz zu überprüfen wurden als Kontrolle Cotransfektionen mit 500 ng eines pSV-beta Galactosidase-Kontrollvektors (Promega Corp., Madison, WI, USA) in jedem Experiment durchgeführt. 2 Tage nach Transfektion wurden die Zellen für 2 Stunden mit 10 ng/ml TNF-alpha mit und ohne Zusatz von 6 µg/ml Dimethylformulat (DMF) stimuliert. Die Zellen wurden anschließend durch Trypsinierung geerntet, pelletisiert, gewaschen und in 200 µl "reporter lysis puffer" (Promega) für 15 min. gemäß den Herstellerangaben resuspendiert.

Die Luciferase-Aktivität wurde mit einem Berthold AutoLumat LB9507 Luminometer unter Verwendung des Luciferase-Testsystems (Promega) gemessen. Die Beta-Galactosidase-Aktivität wurde unter Verwendung des Beta-Galactosidase-Enzymtestsystems von Promega ermittelt. Die mit den jeweiligen Promoterkonstrukten erhaltenen Luciferase-Aktivitäten wurden auf die Beta-Galactosidase-Aktivität normalisiert. Die Schwankungsbreite der Beta-Galactosidase-Aktivität innerhalb der einzelnen Experimente lag unterhalb von 10 %. In Tabelle 2 sind die jeweiligen Ergebnisse als x-faches gegenüber der Basislinie angegeben.

Tabelle 2: Anstieg der Transkription

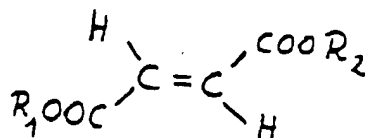
Relativer Anstieg der Luciferase-Aktivität
(gemessen als x-facher Anstieg gegenüber der Basislinie)
nach TNF-Stimulation (10 ng/ml) mit oder ohne
40 µM/l Dimethylfumarat (DMF), n = 6

Bedingungen	NF-kappaB	AP-1
TNF	6 +/-3	2,2 +/- 0,5
TNF + DMF	2 +/- 1	2 +/- 0,1

Aus der Tabelle 2 ist ersichtlich, dass Dimethylfumarat die TNF-induzierte Transkription eines NF-kappaB-abhängigen Gens inhibierte, jedoch nicht die Transkription eines AP-1-abhängigen Gens. Die Dimethylfumarathemmung ist daher NF-kappaB-spezifisch.

Patentansprüche

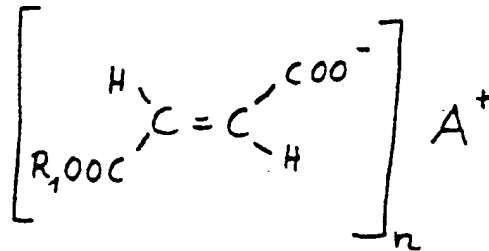
1. Verwendung eines oder mehrerer Fumarsäurederivate als NF-kappaB-Inhibitor.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Fumarsäurederivat ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus ggf. substituierten Fumarsäuredialkylestern und Fumarsäuremonoalkylestern in Form der freien Säure oder ihrer Salze und Mischungen derselben.
3. Verwendung gemäß Anspruch 2, bei der der Fumarsäuredialkylester der Formel



entspricht, worin R₁ und R₂, die jeweils gleich oder verschieden sein können, unabhängig voneinander einen linearen, verzweigten, cyclischen, gesättigten oder ungesättigten C₁₋₂₄-Alkylrest oder einen C₅₋₂₀ Arylrest bedeuten und diese Reste gegebenenfalls mit Halogen (F, Cl, Br, I), Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy, Nitro oder Cyano substituiert sind.

4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Resten R₁ und R₂ um Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, 2-Ethylhexyl, Hexyl, Cyclohexyl, Heptyl, Cycloheptyl, Octyl, Vinyl, Allyl, 2-Hydroxyethyl, 2- und/oder 3-Hydroxypropyl, 2-Methoxyethyl, Methoxymethyl oder 2- oder 3-Methoxypropyl handelt.

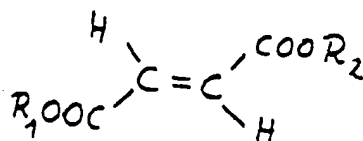
5. Verwendung gemäß Anspruch 2, bei der der Fumarsäuremonoalkylester der Formel



entspricht, worin

- R₁ die in den Ansprüchen 3 oder 4 gegebene Bedeutung hat,
 - A Wasserstoff, ein Alkali- oder Erdalkalimetallkation oder ein physiologisch verträgliches Übergangsmetallkation, vorzugsweise ausgewählt unter Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Zn²⁺, Fe²⁺ und Mn²⁺, ist und
 - n gleich 1 oder 2 ist und der Valenz von A entspricht.
6. Verwendung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Fumarsäurederivat um eines oder mehrere, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Fumarsäuredimethylester, Fumarsäurediethylester, Fumarsäuremethylethylester, Methylhydrogenfumarat, Ethylhydrogenfumarat, Calciummethylfumarat, Calciumethylfumarat, Magnesiummethylfumarat, Magnesiumethylfumarat, Zinkmethylfumarat, Zinkethylfumarat, Eisenmethylfumarat und/oder Eisenethylfumarat, handelt.
7. Verwendung gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Fumarsäurederivat um den Fumarsäuredimethylester (Dimethylfumarat) handelt.

8. Verwendung eines oder mehrerer Fumarsäurederivate zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Therapie von NF-kappaB beeinflussbaren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe, die umfasst:
- die progressive systemische Sklerodermie, die Osteochondritis syphilitica (Wegener's Disease), die Cutis marmorata, (Livedo Reticularis), die Behcet-Disease, die Panarteritis, die Colitis ulcerosa, die Vasculitis, die Osteoarthritis, die Gicht, die Atherosklerosis, die Reiter's Erkrankung, die bronchozentische Granulomatose, Encephalitis-Typen, der Endotoxin-Schock (septisch-toxischer Schock), die Sepsis, die akute myeloische Leukämie, die Pneumonie, die Encephalomyelitis, die Anorexia nervosa, die Hepatitis (a) die akute Hepatitis, b) die chronische Hepatitis, c) die toxische Hepatitis, d) die Alkoholhepatitis, e) die virale Hepatitis, f) die Gelbsucht, g) die Leberinsuffizienz, h) die cytomegalovirale Hepatitis), den Castleman-Tumor, das multiple Myelom (Plasmozytom), die Renner T Lymphomatosis, die mesangiale Nephritis, die Postangioplastie-Restenose, das Reperfusionssyndrom, die cytomegalovirale Retinopathie, Adenovirale Erkrankungen (a) adenovirale Erkältungserkrankungen, b) adenovirales Pharyngoconjunctivalfieber, c) adenovirale Ophthalmie), und AIDS.
9. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Fumarsäurederivat ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Fumarsäuredialkylestern und Fumarsäuremonoalkylestern in Form der freien Säure oder eines Salzes und Mischungen davon.
10. Verwendung gemäß Anspruch 9, bei der der Fumarsäuredialkylester der Formel

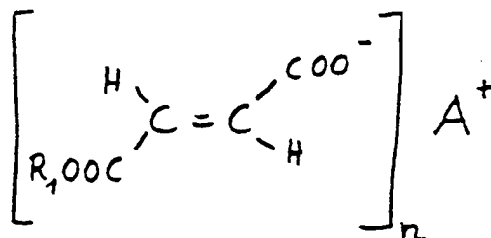


entspricht, worin R₁ und R₂, die jeweils gleich oder verschieden sein können, unabhängig voneinander einen linearen, verzweigten, cyclischen, gesättigten oder ungesättigten

C₁-24-Alkylrest oder einen C₅-20 Arylrest bedeuten und diese Reste gegebenenfalls mit Halogen (F, Cl, Br, I), Hydroxy, C₁-4-Alkoxy, Nitro oder Cyano substituiert sind.

11. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Resten R₁ und R₂ um Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, 2-Ethylhexyl, Hexyl, Cyclohexyl, Heptyl, Cycloheptyl, Octyl, Vinyl, Allyl, 2-Hydroxyethyl, 2- und/oder 3-Hydroxypropyl, 2-Methoxyethyl, Methoxymethyl oder 2- oder 3-Methoxypropyl handelt.

12. Verwendung gemäß Anspruch 9, bei der der Fumarsäuremonoalkylester der Formel



entspricht, worin

- R₁ die in den Ansprüchen 3 oder 4 gegebene Bedeutung hat,
- A Wasserstoff, ein Alkali- oder Erdalkalimetallkation oder ein physiologisch verträgliches Übergangsmetallkation, vorzugsweise ausgewählt unter Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Zn²⁺, Fe²⁺ und Mn²⁺, ist und
- n gleich 1 oder 2 ist und der Valenz von A entspricht.

13. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass eine Dosiseinheit der pharmazeutischen Zubereitung eine 1-500 mg, vorzugsweise 10-300 mg und am meisten bevorzugt 10-200 mg Fumarsäure entsprechende Menge an Fumarsäurederivat(en) enthält.

14. Verwendung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche 8 bis 13 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur oralen, parenteralen, rektalen, transdermalen, dermalen, nasalen, pulmonalen (Inhalation) oder ophthalen Verabreichung, vorzugsweise zur oralen Verabreichung.
15. Verwendung gemäß Anspruch 14, bei der die pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung in Form von Unit-Dose-Tabletten, Mikrotabletten, Mikropellets bzw. Granulat, wobei die Mikrotabletten, Mikropellets oder das Granulat gegebenenfalls verkapselt oder in Sackets abgefüllt sind, Kapseln oder Trinklösungen vorliegt.
16. Verwendung gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die festen Dosisformen mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sind.
17. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die erhaltenen Dosiseinheiten der pharmazeutischen Zubereitung einzeln oder im Gemisch bevorzugt enthalten:
 - 10-500 mg Dialkylfumarat, insbesondere Dimethylfumarat und/oder Diethylfumarat,
 - 10-500 mg Calciumalkylfumarat, insbesondere Calciummethylfumarat und/oder Calciumethylfumarat,
 - 0-250 mg Zinkalkylfumarat, insbesondere Zinkmethylfumarat und/oder Zinkethylfumarat,
 - 0-250 mg Alkylhydrogenfumarat, insbesondere Methylhydrogenfumarat und/oder Ethylhydrogenfumarat und
 - 0-250 mg Magnesiumalkylfumarat, insbesondere Magnesiummethylfumarat und/oder Magnesiumethylfumaratwobei die Summe der genannten Mengen einem Äquivalent von 10-500 mg, vorzugsweise 10-300 mg und am meisten bevorzugt 100 mg Fumarsäure entspricht.

18. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung in Form von Mikrotabletten oder Mikropellets mit einer Größe von $\leq 5000 \mu\text{m}$ und bevorzugt einer Größe von $300\text{-}1000 \mu\text{m}$ für die Pellets und $1000\text{-}2500 \mu\text{m}$ für die Mikrotabletten vorliegt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 01/04454

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 A61K31/194 A61K31/225 A61P1/04 A61P1/16 A61P9/00
 A61P11/00 A61P13/12 A61P17/00 A61P19/02 A61P19/06
 A61P31/00 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, MEDLINE, EMBASE

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>VANDERMEEREN M ET AL: "Dimethylfumarate Is an Inhibitor of Cytokine-induced E-Selectin, VCAM-1, and ICAM-1 Expression in Human Endothelial Cells"</p> <p>BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, Bd. 234, 1997, Seiten 19-23, XP002089561</p> <p>ISSN: 0006-291X</p> <p>das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1-11, 13-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4. Februar 2002

Date of mailing of the international search report

03. 04. 2002

Name and mailing address of the ISA/

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl

Fax: (+31-70) 340-3016

Facsimile No.

Authorized officer

A. Jakobs

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
 PCT/EP 01/04454

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1994 PEARL JEFFREY M ET AL: "Fumarate-enriched blood cardioplegia results in complete functional recovery of immature myocardium." Database accession no. PREV199497368291 XP002189048 Abstract & ANNALS OF THORACIC SURGERY, Vol. 57, N°. 6, 1994, Pages 1636-1641, ISSN: 0003-4975 Abstract ---	1-5,8, 13,14,17
X	WO 94 28883 A (BROWN RAYMOND K) 22. December 1994 (1994-12-22) Page 2, Line 18 - Page 4, Line 23 Page 5, Line 10 - Page 6, Line 2; Examples 1-10 ---	1-18
X	DE 197 21 099 A (FUMAPHARM AG) 26. November 1998 (1998-11-26) Page 2, Line 3-12 Page 2, Line 36 - Page 3, Line 39; Claims 1-15 Abstract ---	1-18
X	WO 99 49858 A (FUMAPHARM AG ;JOSHI RAJENDRA K (CH); STREBEL HANS PETER (CH)) 7. October 1999 (1999-10-07) The whole document ---	1-18
X	DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1995 RAO CHINTHALAPALLY V ET AL: "Chemoprevention of Azoxymethane-Induced Colon Cancer by Ascorbylpalmitate, Carbenoxolone, Dimethylfumarate and p-Methoxyphenol in Male F344 Rats." Database accession no. PREV199598502484 XP002189049 & ANTICANCER RESEARCH, Vol. 15, N°. 4, 1995, Pages 1199-1204, ISSN: 0250-7005 Abstract ---	1
X	US 5 589 504 A (DANNENBERG ANDREW J ET AL) 31. December 1996 (1996-12-31) Column 1, Line 9,10 Column 3, Line 63 -Column 4, Line 2 Column 5, Line 50-58; Claims 1,2; Example: 3 --- -/--	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 01/04454

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 98 27970 A (FIANDER HAWLEY ;SCHNEIDER HENRY (CA); CANADA NAT RES COUNCIL (CA)) 2. July 1998 (1998-07-02) Abstract Page 1, Line 11-28 Page 11, Line 25 - Page 12, Line 23 Claims 4,17,19,20,29,43-46,62; Example 5 ; Tables 1-3</p>	1
X	<p>PROCHASKA HANS J ET AL: "Elevation of glutathione levels by phase II enzyme inducers: Lack of inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in chronically infected monocytoïd cells." MOLECULAR PHARMACOLOGY, Vol. 45, N° 5, 1994, Pages 916-921, XP002088942 ISSN: 0026-895X Abstract Page 917, Column 1, Line 10 - Page 919, Column 2, Paragraph 2; Drawings 1-6; Table 2</p>	1
X	<p>RAO, K. S. ET AL: "Antihepatotoxic activity of monomethyl fumarate isolated from Fumaria indica" J. ETHNOPHARMACOL. (1998), 60(3), 207-213, XP001058490 The whole document</p>	1-18
X	<p>NIBBERING P H ET AL: "Effects of monomethylfumarate on human granulocytes" JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, NEW YORK, NY, US, Vol. 101, N° 1, July 1993 (1993-07), Pages 37-42, XP002107171 ISSN: 0022-202X Abstract Page 40, Column 2, Paragraph 3 - Page 41, Column 2, Paragraph 2</p>	1-18
X,P	<p>DE 198 48 260 A (FUMAPHARM AG MURI) 18. May 2000 (2000-05-18) Abstract ; Claims 1-11; Examples 1-3</p>	1-18

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 01/04454

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1976 KURODA K ET AL: "INHIBITORY EFFECT OF CAPSELLA-BURSA-PASTORIS EXTRACT ON GROWTH OF EHRlich SOLID TUMOR IN MICE" Database accession no. PREV197662032843 XP002189051 Abstract & CANCER RESEARCH, Vol.36, N°. 6, 1976, Pages 1900-1903, ISSN: 0008-5472</p> <p>---</p>	1,8
X	<p>VANDERMEEREN, M. ET AL.: "Dimethylfumarate is an inhibitor of cytokine-induced nuclear translocation of NF-kappaB1, but not RelA in normal human dermal fibroblast cells" J. INVEST. DERMATOL., Vol.116, N°. 1, 2001, Pages 124-130, XP001053355 Abstract ; Figure 5</p> <p>---</p>	1-18
A	<p>DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1996 SCHMIDT KERSTIN N ET AL: "Anti-psoriatic drug anthralin activates transcription factor NF-kappa-B in murine keratinocytes." Database accession no. PREV199699044855 XP002189050 Abstract & JOURNAL OF IMMUNOLOGY, Vol.156, N°. 11, 1996, Pages 4514-4519, ISSN: 0022-1767</p> <p>-----</p>	1,8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 01/04454

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet. Further Matters PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-18 (partly)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The international search authority has established that this international application contains multiple inventions, as follows:

1. Claims: 1-18 (partly)

Use of one or more fumaric acid derivatives in connection with the treatment of sclerodermia, erythrocyanosis and Behcet's disease.

2. Claim: 1-18 (partly)

Use of one or more fumaric acid derivatives in connection with the treatment of syphilitic osteochondritis (Wegener's disease), osteoarthritis and gout.

3. Claims: 1-18 (partly)

Use of one or more fumaric acid derivatives in connection with the treatment of ulcerative colitis.

4. Claim: 1-18 (partly)

Use of one or more fumaric acid derivatives in connection with the treatment of panarteritis, vasculitis, arteriosclerosis and Reiter's disease.

5. Claims: 1-18 (partly)

Use of one or more fumaric acid derivatives in connection with the treatment of bronchocentric granulomatosis and pneumonia.

6. Claim: 1-18 (partly)

Use of one or more fumaric acid derivatives in connection with the treatment of types of encephalitis and encephalomyelitis.

7. Claims: 1-18 (partly)

Use of one or more fumaric acid derivatives in connection with the treatment of endo-toxic shock (septo-toxic shock) and sepsis.

8. Claim: 1-18 (partly)

Use of one or more fumaric acid derivatives in connection with the treatment of acute myeloid leukaemia, Castleman tumours, multiple myeloma (plasmocytoma) and Rennert T lymphomatosis.

9. Claims: 1-18 (partly)

Use of one or more fumaric acid derivatives in connection with the treatment of anorexia nervosa.

10. Claim: 1-18 (partly)

Use of one or more fumaric acid derivatives in connection with the treatment of diverse forms of hepatitis, liver insufficiency and jaundice.

11. Claims: 1-18 (partly)

Use of one or more fumaric acid derivatives in connection with the treatment of mesangial nephritis.

12. Claim: 1-18 (partly)

Use of one or more fumaric acid derivatives in connection with the treatment of post-angioplastic restenosis and reperfusion syndrome.

13. Claims: 1-18 (partly)

Use of one or more fumaric acid derivatives in connection with the treatment of cytomegaloviral retinopathy, adenoviral cold disease, adenoviral pharyngoconjunctival fever, adenoviral ophthalmia and AIDS.

Continuation of box I.2

Relevant patent claims 1-8 relate to a product/application characterised by a worthwhile peculiarity or quality, namely the inhibition of NF-kappa-B.

For this reason the patent claims comprise all those products/applications, which exhibit this peculiarity or quality, whereas the description of the patent application provides support under the terms of PCT Article 5 for only a limited number of such products etc. In the case in question, the patent claims lack the corresponding support or the patent application lacks the necessary disclosure to such a degree that a meaningful search appears impossible to conduct with respect to the entire scope for which protection is sought. Nevertheless, the patent claims also lack the clarity required in PCT Article 6, whereby an attempt was made to define the product/application in terms of the desired effect. This absence of clarity is such that it makes it impossible to conduct a meaningful search with respect to the entire scope for which protection is sought.

Relevant patent claims 1-5, 7-16, 18 relate to a disproportionately large number of possible compounds, of which only a small part are supported by the description under the terms of PCT Article 6 and/or can be considered as disclosed in the patent application under the terms of PCT Article 5. In the case in question, the patent claims lack the corresponding support and the patent application lacks the necessary disclosure to such a degree that a meaningful search appears impossible to conduct, with respect to the entire scope for which protection is sought.

For this reason, the search was directed at those sections of the patent claims which can be regarded as clear, supported and disclosed in the above sense, namely those sections relating to the application of the specifically named fumaric acid derivatives given in claims 6 and 17 in connection with the diseases which come under the first invention.

The applicant is reminded that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/04454

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9428883	A	22-12-1994	AU 7060394 A 03-01-1995
		CA 2164837 A1 22-12-1994	
		DE 4494231 T0 17-10-1996	
		GB 2294637 A ,B 08-05-1996	
		WO 9428883 A1 22-12-1994	
DE 19721099	A	26-11-1998	DE 19721099 A1 26-11-1998
		AU 730441 B2 08-03-2001	
		AU 7213698 A 11-12-1998	
		BG 103335 A 28-04-2000	
		BR 9809655 A 11-07-2000	
		CA 2248955 A1 20-05-1997	
		CN 1257426 T 21-06-2000	
		CZ 9901080 A3 11-08-1999	
		EE 9900535 A 15-06-2000	
		WO 9852549 A2 26-11-1998	
		EP 0980242 A2 23-02-2000	
		HU 0001684 A2 28-09-2000	
		JP 2000513023 T 03-10-2000	
		NO 991342 A 16-11-1999	
		PL 335381 A1 25-04-2000	
		SK 41599 A3 11-12-2000	
		TR 9902587 T2 21-08-2000	
WO 9949858	A	07-10-1999	DE 19814358 A1 07-10-1999
		AU 2159399 A 18-10-1999	
		BG 104566 A 31-01-2001	
		BR 9815772 A 21-11-2000	
		CN 1284870 T 21-02-2001	
		EE 200000440 A 17-12-2001	
		WO 9949858 A1 07-10-1999	
		EP 1059920 A1 20-12-2000	
		NO 20002872 A 06-06-2000	
		PL 341240 A1 26-03-2001	
		SK 7922000 A3 18-01-2001	
		TR 200001829 T2 21-11-2000	
		US 6277882 B1 21-08-2001	
US 5589504	A	31-12-1996	NONE
WO 9827970	A	02-07-1998	AU 5474198 A 17-07-1998
		WO 9827970 A2 02-07-1998	
DE 19848260	A	18-05-2000	DE 19848260 A1 18-05-2000
		AU 6090699 A 08-05-2000	
		BG 104836 A 30-04-2001	
		BR 9910267 A 09-01-2001	
		CA 2329543 A1 27-04-2000	
		CN 1323206 T 21-11-2001	
		WO 0023068 A2 27-04-2000	
		EP 1123092 A2 16-08-2001	
		NO 20005239 A 21-05-2001	
		PL 344528 A1 05-11-2001	
		SK 5392001 A3 06-08-2001	
		US 6355676 B1 12-03-2002	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/04454

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/194 A61K31/225 A61P1/04 A61P1/16 A61P9/00
 A61P11/00 A61P13/12 A61P17/00 A61P19/02 A61P19/06
 A61P31/00 A61P35/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, MEDLINE, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>VANDERMEEREN M ET AL: "Dimethylfumarate Is an Inhibitor of Cytokine-induced E-Selectin, VCAM-1, and ICAM-1 Expression in Human Endothelial Cells"</p> <p>BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, Bd. 234, 1997, Seiten 19-23, XP002089561</p> <p>ISSN: 0006-291X</p> <p>das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-11, 13-18



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung befragt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. Februar 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03.04.2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

A. Jakobs

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1994 PEARL JEFFREY M ET AL: "Fumarate-enriched blood cardioplegia results in complete functional recovery of immature myocardium." Database accession no. PREV199497368291 XP002189048 Zusammenfassung & ANNALS OF THORACIC SURGERY, Bd. 57, Nr. 6, 1994, Seiten 1636-1641, ISSN: 0003-4975</p> <p>---</p>	1-5,8, 13,14,17
X	<p>WO 94 28883 A (BROWN RAYMOND K) 22. Dezember 1994 (1994-12-22) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 18 -Seite 4, Zeile 23 Seite 5, Zeile 10 -Seite 6, Zeile 2; Beispiele 1-10</p> <p>---</p>	1-18
X	<p>DE 197 21 099 A (FUMAPHARM AG) 26. November 1998 (1998-11-26) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 3-12 Seite 2, Zeile 36 -Seite 3, Zeile 39; Ansprüche 1-15</p> <p>---</p>	1-18
X	<p>WO 99 49858 A (FUMAPHARM AG ;JOSHI RAJENDRA K (CH); STREBEL HANS PETER (CH)) 7. Oktober 1999 (1999-10-07) das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-18
X	<p>DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1995 RAO CHINTHALAPALLY V ET AL: "Chemoprevention of Azoxymethane-Induced Colon Cancer by Ascorbylpalmitate, Carbenoxolone, Dimethylfumarate and p-Methoxyphenol in Male F344 Rats." Database accession no. PREV199598502484 XP002189049 Zusammenfassung & ANTICANCER RESEARCH, Bd. 15, Nr. 4, 1995, Seiten 1199-1204, ISSN: 0250-7005</p> <p>---</p>	1
X	<p>US 5 589 504 A (DANNENBERG ANDREW J ET AL) 31. Dezember 1996 (1996-12-31) Zusammenfassung Spalte 1, Zeile 9,10 Spalte 3, Zeile 63 -Spalte 4, Zeile 2 Spalte 5, Zeile 50-58; Ansprüche 1,2; Beispiel 3</p> <p>---</p>	1

	-/--	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/04454

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 27970 A (FIANDER HAWLEY ;SCHNEIDER HENRY (CA); CANADA NAT RES COUNCIL (CA)) 2. Juli 1998 (1998-07-02) Zusammenfassung Seite 1, Zeile 11-28 Seite 11, Zeile 25 -Seite 12, Zeile 23 Ansprüche 4,17,19,20,29,43-46,62; Beispiel 5; Tabellen 1-3 ---	1
X	PROCHASKA HANS J ET AL: "Elevation of glutathione levels by phase II enzyme inducers: Lack of inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in chronically infected monocytoïd cells." MOLECULAR PHARMACOLOGY, Bd. 45, Nr. 5, 1994, Seiten 916-921, XP002088942 ISSN: 0026-895X Zusammenfassung Seite 917, Spalte 1, Zeile 10 -Seite 919, Spalte 2, Absatz 2; Abbildungen 1-6; Tabelle 2 ---	1
X	RAO, K. S. ET AL: "Antihepatotoxic activity of monomethyl fumarate isolated from Fumaria indica" J. ETHNOPHARMACOL. (1998), 60(3), 207-213, XP001058490 das ganze Dokument ---	1-18
X	NIBBERING P H ET AL: "Effects of monomethylfumarate on human granulocytes" JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, NEW YORK, NY, US, Bd. 101, Nr. 1, Juli 1993 (1993-07), Seiten 37-42, XP002107171 ISSN: 0022-202X Zusammenfassung Seite 40, Spalte 2, Absatz 3 -Seite 41, Spalte 2, Absatz 2 ---	1-18
X,P	DE 198 48 260 A (FUMAPHARM AG MURI) 18. Mai 2000 (2000-05-18) Zusammenfassung; Ansprüche 1-11; Beispiele 1-3 ---	1-18

	-/--	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1976 KURODA K ET AL: "INHIBITORY EFFECT OF CAPSELLA-BURSA-PASTORIS EXTRACT ON GROWTH OF EHRlich SOLID TUMOR IN MICE" Database accession no. PREV197662032843 XP002189051 Zusammenfassung & CANCER RESEARCH, Bd. 36, Nr. 6, 1976, Seiten 1900-1903, ISSN: 0008-5472</p> <p>---</p>	1,8
X	<p>VANDERMEEREN, M. ET AL.: "Dimethylfumarate is an inhibitor of cytokine-induced nuclear translocation of NF-kappaB1, but not RelA in normal human dermal fibroblast cells" J. INVEST. DERMATOL., Bd. 116, Nr. 1, 2001, Seiten 124-130, XP001053355 Zusammenfassung; Abbildung 5</p> <p>---</p>	1-18
A	<p>DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1996 SCHMIDT KERSTIN N ET AL: "Anti-psoriatic drug anthralin activates transcription factor NF-kappa-B in murine keratinocytes." Database accession no. PREV199699044855 XP002189050 Zusammenfassung & JOURNAL OF IMMUNOLOGY, Bd. 156, Nr. 11, 1996, Seiten 4514-4519, ISSN: 0022-1767</p> <p>-----</p>	1,8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/04454

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich:
2. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1-18 (teilweise)

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-18 (teilweise)

Verwendung eines oder mehrerer Fumarsäurederivate in Verbindung mit der Behandlung der Sclerodermie, der Cutis Marmorata und der Behcet-disease.

2. Ansprüche: 1-18 (teilweise)

Verwendung eines oder mehrerer Fumarsäurederivate in Verbindung mit der Behandlung der Osteochondritis syphilitica (Wegener's Disease), der Osteoarthritis, und der Gicht.

3. Ansprüche: 1-18 (teilweise)

Verwendung eines oder mehrerer Fumarsäurederivate in Verbindung mit der Behandlung der Colitis ulcerosa.

4. Ansprüche: 1-18 (teilweise)

Verwendung eines oder mehrerer Fumarsäurederivate in Verbindung mit der Behandlung der Panarteritis, der Vasculitis, der Atherosclerosis und der Reiter's Erkrankung.

5. Ansprüche: 1-18 (teilweise)

Verwendung eines oder mehrerer Fumarsäurederivate in Verbindung mit der Behandlung der bronchozentrischen Granulomatose und der Pneumonie.

6. Ansprüche: 1-18 (teilweise)

Verwendung eines oder mehrerer Fumarsäurederivate in Verbindung mit der Behandlung der Enzephalitis-Typen und der Encephalomyelitis.

7. Ansprüche: 1-18 (teilweise)

Verwendung eines oder mehrerer Fumarsäurederivate in Verbindung mit der Behandlung des Endotoxin-Schock (septisch-toxischer Schock) und der Sepsis.

8. Ansprüche: 1-18 (teilweise)

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Verwendung eines oder mehrerer Fumarsäurederivate in Verbindung mit der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie, des Castleman-Tumors, des multiplen Myelom (Plasmazytom) und der Rennert T Lymphomatosis.

9. Ansprüche: 1-18 (teilweise)

Verwendung eines oder mehrerer Fumarsäurederivate in Verbindung mit der Behandlung der Anorexia nervosa.

10. Ansprüche: 1-18 (teilweise)

Verwendung eines oder mehrerer Fumarsäurederivate in Verbindung mit der Behandlung der diversen Formen der Hepatitis, der Leberinsuffizienz und der Gelbsucht.

11. Ansprüche: 1-18 (teilweise)

Verwendung eines oder mehrerer Fumarsäurederivate in Verbindung mit der Behandlung der mesangialen Nephritis.

12. Ansprüche: 1-18 (teilweise)

Verwendung eines oder mehrerer Fumarsäurederivate in Verbindung mit der Behandlung der Postangioplastie-Restenose, und des Reperfusionssyndroms.

13. Ansprüche: 1-18 (teilweise)

Verwendung eines oder mehrerer Fumarsäurederivate in Verbindung mit der Behandlung der cytomegaloviralen Retinopathy, der adenoviralen Erkältungskrankungen, des adenoviralen Pharyngoconjunctivalfiebers, der adenoviralen Ophthalmie, und AIDS.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld 1.2

Die geltenden Patentansprüche 1-8 beziehen sich auf ein Produkt/eine Verwendung die durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich die Inhibition des NFkappaB charakterisiert wird.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte/Verwendungen die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Produkt/die Verwendung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht.

Die geltenden Patentansprüche 1-5,7-16,18 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Anzahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint.

Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Verwendung der in Ansprüchen 6 und 17 spezifisch genannten Fumarsäurederivate in Verbindung mit den Krankheiten die unter die erste Erfindung fallen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/04454

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9428883	A	22-12-1994	AU 7060394 A 03-01-1995
		CA 2164837 A1 22-12-1994	
		DE 4494231 T0 17-10-1996	
		GB 2294637 A ,B 08-05-1996	
		WO 9428883 A1 22-12-1994	
DE 19721099	A	26-11-1998	DE 19721099 A1 26-11-1998
		AU 730441 B2 08-03-2001	
		AU 7213698 A 11-12-1998	
		BG 103335 A 28-04-2000	
		BR 9809655 A 11-07-2000	
		CA 2248955 A1 20-05-1997	
		CN 1257426 T 21-06-2000	
		CZ 9901080 A3 11-08-1999	
		EE 9900535 A 15-06-2000	
		WO 9852549 A2 26-11-1998	
		EP 0980242 A2 23-02-2000	
		HU 0001684 A2 28-09-2000	
		JP 2000513023 T 03-10-2000	
		NO 991342 A 16-11-1999	
		PL 335381 A1 25-04-2000	
		SK 41599 A3 11-12-2000	
		TR 9902587 T2 21-08-2000	
WO 9949858	A	07-10-1999	DE 19814358 A1 07-10-1999
		AU 2159399 A 18-10-1999	
		BG 104566 A 31-01-2001	
		BR 9815772 A 21-11-2000	
		CN 1284870 T 21-02-2001	
		EE 200000440 A 17-12-2001	
		WO 9949858 A1 07-10-1999	
		EP 1059920 A1 20-12-2000	
		NO 20002872 A 06-06-2000	
		PL 341240 A1 26-03-2001	
		SK 7922000 A3 18-01-2001	
		TR 200001829 T2 21-11-2000	
		US 6277882 B1 21-08-2001	
US 5589504	A	31-12-1996	KEINE
WO 9827970	A	02-07-1998	AU 5474198 A 17-07-1998
		WO 9827970 A2 02-07-1998	
DE 19848260	A	18-05-2000	DE 19848260 A1 18-05-2000
		AU 6090699 A 08-05-2000	
		BG 104836 A 30-04-2001	
		BR 9910267 A 09-01-2001	
		CA 2329543 A1 27-04-2000	
		CN 1323206 T 21-11-2001	
		WO 0023068 A2 27-04-2000	
		EP 1123092 A2 16-08-2001	
		NO 20005239 A 21-05-2001	
		PL 344528 A1 05-11-2001	
		SK 5392001 A3 06-08-2001	
		US 6355676 B1 12-03-2002	